

本研究に参加する各施設

5-6 同意取得の手順

各施設倫理委員会承認取得前、取得後の二つに分けて記載する。以下の手順は、本研究が対象とする疾患が急速に進行することを考え、各施設倫理委員会承認前でもヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針に従って検体収集を可能とするため、厚生労働省厚生科学課と協議の上、設定したものである。

A：各施設倫理委員会承認取得前

I) 本研究に関し、既に倫理委員会承認のされている施設の説明書・同意書を用いて患者同意を取得する(埼玉医科大学の書類を添付)。この同意をもって患者採血を行う。患者試料は、この時点で「ヒトゲノム・遺伝子解析研究における利用を含む同意が与えられている試料(A群試料)」となる(ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針4-13-(3))。

II) 患者試料を検体収集責任施設(埼玉医科大学)に輸送、保存。

III) 患者説明書、同意書を各施設倫理委員会に提出し、倫理委員会の承認をもって遺伝子解析を開始する。

B：各施設倫理委員会承認取得後

I) 各施設倫理委員会承認の説明書・同意書を用いて患者同意を取得する。

II) 患者試料を検体収集責任施設(埼玉医科大学)に輸送、保存。

III) 遺伝子解析を開始する。

検体収集責任施設は、遺伝子解析の開始とともに、氏名、IDなど個人同定につながる情報を削除した患者胸部X線写真、CT写真を収集する。診断の妥当性、病型の再分類などを後から確認可能とし、より正確な解析を可能とするためである。

5-7 遺伝子解析の具体的手順

解析場所：本研究実施機関内で、最も解析に適する技術を有している施設にて行う。共同研究施設内で十分な解析が行えない場合、秘密保持契約を締結した上で、企業に受託して解析を行う場合もある。いずれの場合も、後述のように匿名化が行われているため、患者情報保護上の問題はない。患者DNA、不死化細胞株は研究実施機関内でのみ使用し、本研究実施機関外への譲渡は行わない。

解析方法：患者末梢血リンパ球の不死化の同意が得られた場合、EBウイルスを使用して患者末梢血B細胞を不死化し、細胞株とする。DNAは細胞株から抽出する。その他の検体の場合、通常の方法を用いて染色体DNAを患者材料から直接抽出する。DNA中の単塩基多型(SNP)部位(3,000,000以下)を高密度単塩基多型同定アレイを用いて検索する。データ解析には既存の全ての遺伝子解析アルゴリズムを使用する可能性があるが、主としてホモ接合ハプロタイプ法、全ゲノム関連解析法を使用する。また、疾患遺伝子である可能性が高いと考えられる遺伝子の各個解析も別途行う。本研究で、詳細な塩基配列決定による遺伝子探索を行う対象とする遺伝子は以下のものである。(1)SNP検索にて同定した疾患遺伝子の存在候補領域にある遺伝子、(2)他の研究者の発表から、研究対象疾患の疾患遺伝子候補と考えられた遺伝子。

実験データ解析：実験データは共同研究施設内で共有、複数の解析を行うことでデータの有効利用を図る。共同研究機関外へのデータ譲渡は行わない。後述のように匿名化が行われているため、データを共有しても患者情報保護の上での問題はない。

収集症例数の妥当性：特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害は海外では少なく、日本人に高頻度で見られることより、疾患遺伝子の相対危険度は高いと予想される。現在の全ゲノム関連解析法では、相対危険度の高い(例えば相対危険度8)疾患遺伝子では約100例のサンプルが必要と考えられるため、各疾患100例で設定した。家族性肺線維症では家族集積という情報があり、ホモ接合ハプロタイプ法が有効に働くと考えられるため、同法で解析可能な50例に設定した。正常対照症例数は、既存の200例の健常日本人データが使用できると考えられるため、200例に設定した。

5-8 実施場所

研究実施施設(上記)に記載の各施設

6 実際に際しての倫理的配慮について

6-1 研究等の対象とする個人の権利への対策

解析を開始する前に、検体や診療情報から住所、氏名などを削り、代わりに新しく符号をつけて匿名化する(符号化)。匿名化は連結可能匿名化とし、

対応表は参加各施設の個人情報管理責任者が管理する。これは、本研究で対象とする肺線維症、薬剤性肺障害の分類が未だ流動的であるため、将来の再解析や患者への情報還元などが必要となる可能性があるためである。学会、論文、その他の方法での研究結果の公表の際には、全く個人が同定できないよう配慮する。また、不参加による被験者の不利益がないよう配慮する。実験、解析施行者は、氏名を削ったサンプルを解析するため、個人を同定できない。患者胸部X線写真、CT写真は氏名、IDなど、個人同定につながる情報を削除して収集する。

6-2 被験者に理解を求め同意を得る方法：

被験者各人、または被験者の親族(被験者死亡の場合)、または被験者本人および被験者の親族(被験者が未成年の場合)に書面で説明し、各人の署名入りの同意書を保管する。

6-2-1 説明の具体的内容

別紙のように説明する。

6-2-2 被験者が未成年者の場合、成年者でも十分な判断力のない場合、又は病名に対する配慮が必要な場合などにおける対処方法。

A 未成年者で本人、および親権者の合意の得られない場合、B 成年者でも十分な判断力のない場合、C 成年者で意識がなく、配偶者または直系親族の合意の得られない場合、の3者は研究の対象としない。

6-3 研究等によって被験者に生じうる危険と不快に対する配慮

- 1)採血は可能な限り一般の採血と併せて行い、採血時の痛みの軽減を図る。
- 2)検体採取時には患者の状態に細心の注意を払う。

6-4 研究等によって生ずる個人への利益・不利益

疾患関連遺伝子が発見された場合、研究の成果は、疾患の原因の究明、治療法の開発に直接結びつく可能性があり、その結果、患者と同じ病気に苦しむ人の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになる可能性がある。疾患関連遺伝子に基づいた治療法の開発は患者自身のみならず、患者子孫の利益となる可能性がある。しかしながら、その遺伝子

の疾患発生・進展における関与の仕方によっては、遺伝子因子の同定が患者の不利益になる可能性がある。だが、本研究が対象とする病態では、有効な治療法が確立されておらず、疾患の原因に迫ろうとする本研究は、患者の被る不利益よりも患者の得る利益の方が遥かに大きなものとなると考えられる。また、本研究ではヘテロ接合が10%以上存在する単塩基多様性(SNP)部位を検索の対象とするため、偶然他の特定遺伝子の機能欠損を指摘することになる可能性は極めて低い。また、これらの情報は6-1の項に述べた手法を用いて管理されるため、個人の不利益にはつながらない。患者検体は患者末梢血、または剖検材料を用いて行なうため、患者の健康に対する危険性はない。

7 医学上の貢献の予測

本研究は、現時点で原因の明らかにされていない病態に関与する関連遺伝子を明らかにしようとするものであり、研究が成功した場合には、同病態の理解、治療法の開発に多大の貢献をすると考えられる。

8 遺伝子解析の結果の個人への還元方法

患者、患者家族、陰性対照検体提供者には、それぞれの求めに応じ、解析の途中経過、最終結果を知らせる。その場合、説明は各施設の研究責任者を通じて行う。ただし研究期間(解析結果保持期間)を過ぎた場合は結果を保管できない場合がある。

9 研究結果の公表

学会や学術雑誌およびデータベース上で発表する。

10 知的財産権

遺伝子解析の結果として特許権などの知的財産権が生じた場合、その権利は国や民間企業には所属せず、特許申請者に帰属する。また、検体の提供者には所属しない。その特許権により経済的利益が生じた場合も同様である。

11 遺伝子解析終了時の検体廃棄

研究期間(2013年7月まで)終了時にはDNA検体、不活化リンパ球は焼却処理することにより破棄する。

12 遺伝子解析の費用負担

全て研究費負担とする

13 遺伝カウンセリングの体制

患者、患者家族、および正常対照サンプル提供者より遺伝カウンセリングの要請があった場合は、各施設の研究責任者が患者が適切な遺伝カウンセリングを受けられるよう手配する。遺伝カウンセリングは各施設の遺伝カウンセリングの体制にしたがって行う。遺伝カウンセリングを行う場合は、各施設の遺伝カウンセリング用カルテ管理規則に従い、カルテを厳重に管理する。

14 付記

本研究ではEBウイルスで不死化した細胞株を使用する。この細胞は、自然状態において個体に成育する能力を欠き、平成16年2月19日施行の「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」で規制されている「生物」には該当しない(施行細則第一条第二項)。よって、同法の適応を受けるものではない。

【患者への説明同意書】

(説明文書)

ヒト遺伝子研究の説明と協力をお願い(末梢血検体)

《遺伝子とは》

「遺伝」とは、「親の体質が子に伝わること」です。「体質」には、顔かたち、体つきのほか、病気に罹りやすいことなどが含まれます。人の体の状態は、遺伝とともに生まれ育った環境によって決まりますが、遺伝は基本的な部分で人の体や性格の形成に重要な役割を果たしています。「遺伝」に「子」という字が付き「遺伝子」となると、「遺伝を決定する小単位」という科学的な言葉になります。ほとんど全ての生物では、遺伝子の本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという四つの塩基の連続した鎖です。塩基がいくつもつながって遺伝子になります。

一つの細胞の中には約3万種類の遺伝子が散らばって存在しています。全ての遺伝情報を総称して「ゲノム」といいます。人体は約60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つにすべての遺

伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子は精密な「体の設計図」です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返してふえ、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には約60兆個まで増えて人体を形作ります。二つ目は「種の保存」です。先祖から現在まで「人間」という種が保存されてきたのも、遺伝子の働きによります。

《遺伝子と病気》

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質(遺伝素因)と病原体、生活習慣などの影響(環境因子)の組み合わせで起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、がんや動脈硬化のように両者が複雑に絡み合っているものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組合せも重要です。

《遺伝子解析研究への協力について》

この研究では、疾患の発症に関係があるかもしれない遺伝子や、何らかの理由で関係を疑われている遺伝子について、その構造や機能を解析し、実際に関係があるかどうかを調べます。

まず、研究の内容を含め、同意していただくための説明を行います。この説明を十分理解し、研究に協力して血液等を提供しても良いと考えられた場合には、「ヒト遺伝子研究への協力についての意思の確認書」に署名することにより、同意したということをはっきり示すようお願いいたします。

《研究に協力するかどうかを考えるために》

(1) 研究に協力するかどうかは任意です。取り消しも自由です

研究協力するかどうかは自由意志で決めてください。強制いたしません。協力されてもされなくても、当院では同じように最善の医療を提供いたします。

一旦同意された場合でも、いつでも取り消すことができますので、説明担当者にご連絡下さい。その場合は採取した血液や遺伝子解析の結果は廃棄され、診療記録もそれ以降は本研究のために用いられ

ることはありません。ただし、同意を取り消した時すでに研究結果が論文などで公表されていた場合など、血液や遺伝子を調べた結果を廃棄できないことがあります。

(2)研究の実施計画は、以下の通りです

研究題目： 特発性肺線維症急性増悪と薬剤性肺障害の遺伝学的比較研究

研究機関名：○○○○(貴施設の名前を書いてください)

自治医科大学
東北大学
埼玉医科大学
日本医科大学

なお、これに加えて、厚生労働省「びまん性肺疾患に関する調査研究班」および「薬剤性肺障害の発生状況の国際比較に関する研究」研究分担者および研究協力者の所属施設がいくつか加わる可能性があります。また、特発性肺線維症急性増悪と急性薬剤性肺障害検体収集の協力を、ひろく呼びかける予定ですが、それらの検体提供施設は全て研究協力施設となります。

研究責任者氏名：○○○○(貴施設の責任者の名前を書いてください)

対象とする疾患名：(1)特発性肺線維症、(2)家族性肺線維症、(3)特発性肺線維症急性増悪、(4)薬剤性肺障害

調べる遺伝子あるいは遺伝子群の名称：(1)特発性肺線維症急性増悪、(2)薬剤性肺障害、これら2疾患を引き起こす可能性があるため、本研究の施行により考えられた遺伝子、および、解析時点で他研究者の発表などにより、当該疾患を引き起こす可能性があると考えられた遺伝子。

調べる組織：患者より採取した末梢血および病理解剖によって保存された組織。

解析結果保持期間：5年間(2008年8月より2013年7月まで)

バンク事業への参加：公的バンクへの参加はない。

問い合わせ先：○○○○○○(貴施設の住所を書いてください)

電話番号：○○○○○○(電話番号を書いてください)

本説明書作成日：2008年7月4日

研究目的：

この研究の目的は、現在いまだ同定されていない特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害の疾患関連遺伝子を同定することです。両疾患を同時に研究する理由は、両者とも他国のの人々と比較して日本人に高頻度で発生し、びまん性肺胞障害を主徴とする疾患であることより、同一、または密接に関連した遺伝因子がその発症に関与している可能性が考えられるためです。疾患に関連する遺伝子を同定することで、特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害の原因が明らかとなり、将来、より正確な診断やより有効な治療ができるようになることを期待されます。

研究方法：

あなたの末梢血を20 mlほど採取し、そこから白血球を分離してDNAを抽出します。あなたの同意が得られる場合、さらにリンパ球を何回も分裂させてDNAを採取できるよう、EBウイルスというウイルスで不死化します。これは、採取したリンパ球に対して行うので、あなたの健康に影響は生じません。再度のDNA抽出が必要になる場合は、この不死化リンパ球から抽出します。末梢血から直接抽出したDNAは、いろいろな原因で分解して利用不能になることがあるため、不死化リンパ球にして保存するのです。不死化リンパ球は解析結果保持期間終了時に焼却処分されます。不死化リンパ球は(4)で述べるように匿名化してから作成し、末梢血DNAと同様、厳重に管理されるので、あなたの情報が他の施設に漏れる危険性はありません。よって、あなたの不利益になることはありません。この研究で調べる対象は、DNAの中の単塩基多型といわれる部分で、これを手がかりに特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害の責任遺伝子の位置を推定していきます。本研究は多施設共同研究であるため、他の施設で実験を行った方が良い場合は検体を他の施設に運

搬して検索します。現時点では埼玉医科大学で検体保存を行ないませんが、将来研究組織内の別の研究機関に保存場所が移る可能性があります。検体運搬時には(4)にあるように、検体を匿名化してから運搬いたしますので、あなたの情報が他の施設に漏れる危険性はありません。なお、特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害の病型分類は現在流動的であり、病型の正確な同定・確認や将来の再分類に備えて胸部レントゲン写真、胸部CT写真の一部を同時に収集いたします。この場合も、氏名やID番号など個人同定につながる情報はコンピュータで消去して収集するため、あなたの情報が他の施設に漏れる危険性はありません。

研究計画などを見たいとき：

希望があれば、この研究計画の内容を見ることができます。また、遺伝子を調べる方法等に関する資料が必要な場合にはそれを用意し、説明いたします。

(3) 検体を提供した人にとっての利益および不利益

本遺伝子解析研究の結果、疾患関連遺伝子が同定された場合、本人、家族または血縁者がその結果を知ることが有益であると判断され、倫理委員会も同様に考えた場合に限り、診療を担当する医師や研究担当者から本人や血縁者に、その結果の説明を受けるかどうかについて問い合わせることがあります。本研究では、すべての情報は特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害に関与する遺伝子を同定することにのみ使用されるため、ご本人やご家族が不利益を被る可能性はないと考えられます。

研究の成果は、疾患の原因の究明、治療法の開発に直接結びつくものです。その結果、将来、同じ病気に苦しむ方々の診断や予防、治療などがより効果的に行われるようになるかもしれません。

本研究では、誰の遺伝子を解析した結果であるか分からないように、(4)に述べる匿名化を行って、個人情報を厳重に管理しています。しかし遺伝子解析の結果によっては、就職・結婚・保険への加入などに関して、現時点では予測できないような不利益が生じる可能性がないとはいえません。思いがけず遺伝子解析により血縁関係がないと判定されることもあります。

(4) 個人情報は他人には決して漏らしません

個人の情報を保護することは、刑法で定められた医師の義務です。遺伝情報は最も厳重に管理されます。遺伝カウンセリングを行った場合、そのカルテは他のカルテと異なった独立の鍵のかかる場所に保管され、持ち出しは禁止されています。

遺伝子解析の結果は、いろいろな問題を引き起こす可能性があるため、他人に漏れないよう、慎重に取扱います。解析を開始する前に、あなたの検体や診療情報から住所、氏名などを削り、代わりに新しく符号を付けます(匿名化)。あなたとこの符号とを結びつける対応表は、各施設の個人情報管理責任者が管理します。こうすることによって、あなたの遺伝子の解析を行なう者には符号しか分からず、誰の検体を解析しているのかが分からなくなります。

(5) 遺伝子解析の結果の伝え方

本研究は、多くの方々の協力を得て、疾患関連遺伝子を同定しようとするものです。希望があれば解析の途中経過、最終結果をお知らせいたします。解析結果保持期間内に申し出てください。それ以後は結果を保管できない場合があります。

同じ遺伝子を受け継いでいるかもしれない血縁者への連絡については、了解のもとに担当医または担当研究者が行うことも可能です。

なお、ご家族が結果を知らないでいたいと最初あるいは途中から表明した場合、遺伝子解析の結果はお伝えしません。

(6) 研究結果の公表

ご協力によって得られた研究の成果は、個人が誰であるかわからないようにした上で、学会や学術雑誌およびデータベース上で公に発表されることがあります。

(7) 知的財産権が生じたとき

遺伝子解析の結果として特許権などの知的財産権が生じる可能性があります。その権利は国や民間企業には所属することはなく、特許出願者に帰属します。また、検体の提供者には属しません。また、その特許権により経済的利益が生じる可能性があります。検体の提供者はこれについても権利がありません。

(8) 遺伝子解析が終わった検体がどう扱われるか

研究期間中(2013年7月まで)保存され、以後破棄されます。

(9) 遺伝子解析の費用は誰が払うのか

遺伝子解析は研究費によって行われますので、その費用をあなたが払う必要はありません。しかし、遺伝子解析の結果により、新たな検査や治療が必要となったときは、一般診療と同様の個人負担となります。

(10) 遺伝カウンセリングの体制

病気のことや遺伝子解析に関して、不安に思ったり、相談したいことがある場合は、担当医へ何なりとご相談下さい。担当医は総括責任者とともに、研究に関するより詳しい説明や遺伝カウンセリングなどの手配を致します。

(倫理面への配慮)

既述のように倫理委員会の審査を受けて施行するため、倫理上の問題はないと考えられる。

C. 研究結果

1. 本研究、および厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班を中心とした薬剤性肺障害患者サンプル収集ネットワークが稼働を始めた。
2. 2008年12月1日現在、薬剤性肺障害約20例が収集済み、1例がSNP解析終了、10例が解析提出済みである。
3. 薬剤性肺障害患者データを本研究共同研究者と交換するためのweb server(パスワード保護)が稼働を始めた。

<http://www.wjrmnj-v.sharestage.com/>

D. 考察

全ゲノムSNP解析アレイと全ゲノム関連解析アルゴリズムの進歩により、日本人における薬剤性肺障害の発生機序に関する遺伝的研究が施行可能となりつつある。本研究は、その土台を形作るものである。今後鋭意サンプル収集に努めて行きたい。

E. 結論

本研究は今年度より開始した研究であるが、本研究および厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班を中心に順調に検体収集ネットワークが形成されつつある。今後さらに参加、賛同施設を増やし、100例以上を目標に検体収集、解析を行いたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Genma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S and Hagiwara K. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* in press.
- 2) Ishihara Y, Hagiwara K, Zen K, Huqun, Hosokawa Y and Natsuhara A. A case of Pulmonary Alveolar Microlithiasis with an intra-genetic deletion in SLC34A2 detected by a genome-wide SNP study. *Thorax* in press.
- 3) Azuma A, Hagiwara K, and Kudoh S. Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1397-8.
- 4) Miyazawa H, Tanaka T, Nagai Y, Matsuoka M, Sutani A, Udagawa K, Zhang J, Hirama T, Murayama Y, Koyama N, Ikebuchi K, Nagata M, Kanazawa M, Nukiwa T, Takenoshita S, Kobayashi K and Hagiwara K. Peptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction clamp-based detection test for gefitinib-refractory T790M epidermal growth factor receptor mutation. *Cancer Sci* 2008; 99:595-600.
- 5) Koyama N, Zhang J, Huqun, Miyazawa H, Tanaka T, Su X and Hagiwara K. Identification of IGFBP-6 as an effector of the tumor suppressor activity of SEMA3B. *Oncogene* 2008; 27:6581-9.
- 6) Miyayama A, Gemma A, Ando M, Kosaihiira S, Noro R, Minegishi Y, Kataoka K, Nara M, Okano T, Miyazawa H, Tanaka T, Yoshimura A, Kobayashi

K, Iwanami H, Hagiwara K, Tsuboi E and Kudoh S. E-cadherin expression and epidermal growth factor receptor mutation status predict outcome in non-small cell lung cancer patients treated with gefitinib. *Oncol Rep* 2008; 19:377-83.

7) Koyama N, Nagata M, Hagiwara K and Kanazawa M. Survival of a patient with pulmonary *Cunninghamella bertholletiae* infection without surgical intervention. *Respirology* 2008; 13:309-11.

8) Soma T, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Uematsu K and Nagata M. Inhibitory effect of budesonide alone and in combination with formoterol on IL-5 and RANTES production from mononuclear cells. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 146 Suppl 1:22-7.

9) Kobayashi T, Takaku Y, Yokote A, Miyazawa H, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M and Nagata M. Interferon-beta augments eosinophil adhesion-inducing activity of endothelial cells. *Eur Respir J* 2008; 32:1540-7.

G. 知的財産権の出願・登録状況

[取得済み特許]

1. 特許第4216266(2008.11.14登録) 萩原弘一 長井良昭 宮澤 仁志 高感度な既知変異遺伝子検出方法, およびEGFR変異遺伝子検出方法.

非小細胞肺癌の約30%に見られるEGFR遺伝子変異を, 肺癌診療で確定診断のために採取される細胞診レベルの標本の一部を用いて検出する手法を提供. 点突然変異, 小欠失の高感度検出法として他遺伝子にも適応可能な手法として特許取得. 三菱メディエンスへ技術移転. 実用化済. 臨床検査として年間施行件数10,000件余.

2. 特許第4059517(2008.3.12登録) 萩原弘一 ホモ接合指紋法による同祖領域判定方法, 同祖領域判定装置, 及び遺伝子スクリーニング方法.

少数例の患者全ゲノムSNPデータから, 劣性遺伝子を効率的に同定する手法を提供. 肺胞微石症責任遺伝子の同定に成功(業績論文11). トミーデジタルバイオロジーに技術移転. 東北化学薬品にライセンス.

[指定国移行済み特許]

1. 11/988812(2008.1.14移行:米国) Koichi HAGIWARA HOMOEEOLOGOUS REGION DETERMINING METHOD BY HOMOJUNCTION FINGERPRINT METHOD, HOMOEEOLOGOUS REGION JUDGING DEVICE, AND GENE SCREENING METHOD.

上記特許2. の指定国移行.

[PCT出願済み特許申請]

1. PCT/JP2007/062368 公開番号WO 2008/018240 萩原弘一 ホモ接合ハプロタイプ法(科学技術振興機構: JST特許出願支援制度対象).

患者全ゲノムSNPデータから, 優性・劣性遺伝子双方を効率的に同定する手法を提供. Marfan症候群家系で有効性を確認(業績論文10). 全ゲノム関連解析用にアルゴリズムを拡張(論文執筆中). トミーデジタルバイオロジーに技術移転. 東北化学薬品にライセンス.

[国内申請中]

1. 特願2008-052399(2008.3.3申請) 萩原弘一 平間崇 急性呼吸器感染症起炎病原体の鑑別方法.

肺炎患者から採取された喀痰より迅速に起炎菌を同定する手法. 1000例以上に施行し, 有効性を検討. 起炎菌同定率70%(論文執筆中). リクルート社の仲介でライセンス先を検討中. 本特許内容に関し, 平間はBeyerの2008年Respiratory tract infection symposium Young investigator's awardを受賞.

2. 特願2007-157402(2007.6.14申請) 松岡優 池淵研二 坂本直子 萩原弘一 田中知明 HCV遺伝子型判定方法, 並びに, これに用いるLNAプローブ及びキット.

HCV遺伝子型の新しい判定手法(共同出願)

3. 特願2006-311855(2006.11.17申請) 神田将和 岩佐泰靖 萩原弘一 岡崎康司 逆ホモ接合マッピング法による同祖領域の抽出方法および遺伝子スクリーニング方法.

取得済み特許2. の拡張法(共同出願).

I . 特発性間質性肺炎
(3) 新しい治療法の検討

特発性肺線維症を中心とした間質性肺炎急性増悪病態に対するPMX療法の効果に関する検証-多施設共同研究-

阿部 信二 吾妻安良太* 弦間 昭彦

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の急性増悪は病理学的には diffuse alveolar damage (DAD) を呈する病態であり、予後はきわめて不良である。近年、この急性増悪病態に対して Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) を用いた血液浄化療法が施行され、酸素化能の改善をはじめとする有効性が報告されている。本研究はPMX療法の有効性について多施設間で検討するものである。

Effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a retrospective study

Shinji Abe, Arata Azuma and Akihiko Gemma

Internal Medicine, Department of Pulmonary Medicine/Infection and Oncology, Nippon Medical School, Tokyo

Acute exacerbation has been reported not only in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) but also in fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (IP) associated with collagen vascular disease or other forms of fibrotic interstitial pneumonias. The histological findings from lung specimens with acute exacerbation show diffuse alveolar damage (DAD) superimposed on chronic fibrosis. The prognosis of DAD is poor and no effective treatment has been established. Recent clinical studies have suggested the beneficial effect of Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment on oxygenation in acute exacerbation of IPF. In a prospective study, we evaluated the effect of PMX treatment in IP patients with acute exacerbation.

はじめに

間質性肺炎の急性増悪は特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) のみならず他の特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) や膠原病肺においても認められる¹⁾。病理学的には diffuse alveolar damage (DAD) を呈するこの病態は予後がきわめて不良であり、有効な治療法は確立していない^{2,3)}。近年、この急性増悪病態に対して Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) を用いた血液浄化療法が施行され、酸素化能の改善をはじめとする有効性が報告されている⁴⁻⁶⁾。2005年には DAD-PMX 研究会が発足され PMX 療法に関する有効性や作用のメカニズムなどが検討され始めた。しかしながら、これまでの報告はいずれも単一施設の小規模の臨床研究であり、大規模な報告はない。本研究は PMX 療法を施行しているいくつかの施設に協力を得て、これまでの PMX 施行症例の有効性について検討す

るものである。

対 象

第48回日本呼吸器学会学術総会(神戸)時に行ったプロトコール説明会(神戸国際会議場401会議室 平成20年6月17日)にて配布したアンケートの PMX 施行経験数上位12施設よりデータ集積した。平成20年12月末現在、160症例のデータが回収されている(平成21年1月末の段階で約170症例となっている)。

方 法

症例データの収集は以下の3段階で実施している。

第1段階: 施設情報(アンケート調査) どのような施設でどの程度 PMX 療法が行われているかを検討した(図1)。

【返信用 FAX 用紙】

日本医科大学 内科学講座
呼吸器・感染・腫瘍部門

阿部 信二 行

FAX番号: 03-5685-3075

電話番号: 03-5814-6266

お手紙ではご不便がござります(日本医科大学)までにご返信いただきますようお願い申し上げます。

①これまでのPMX施行経験数(症例数)

症例 (期間: ~)

②今後の臨床研究につき先生のご意見をお寄せください

高度医療申請
 治療研究班申請
 自主研究継続
 その他
 —自由記述欄—

御施設名	
御 所 属	
御 芳 名	先生

※後とも、ご返信のほど宜しくお願いいたします。

図1. PMX 施行経験数と今後の臨床研究の方向性に関するアンケート

日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

第2段階：症例情報(施行症例概要調査)どのような症例(疾患, 重症度)にPMXが施行され, 急性増悪後の予後成績(1, 3, 6, 12ヶ月後)はどの程度なのかを検討を行っている(図2)。このデータをもと

に今後層別解析を行う予定である。

第3段階：臨床経過情報(臨床経過調査)PMX施行時の状況(併用療法, 導入のタイミング)や酸素化能や画像の改善につき検討する予定である(図3)。

ID	性別	年齢	IPx分類	DPC実施—DPC番号(通称時)/ DPC未実施—レセプト番号(全て記載)	重篤度・背景				予後				施行日時(施行時間)			
					IPx重症度	判定日	%VC	測定日	保続指数	1ヶ月	3ヶ月	6ヶ月	12ヶ月	PMX①	PMX②	PMX③
1	M	60	IPF	040110xxxx1ax	IV				1400	生	死	死	死	2007/1/6 (2hr)	2007/1/10 (2hr)	✓ (hr)
2	F	45	IPNSIP	040110xxxx1ax	IV	2007/3/8	7%	2007/3/8	0	生	生	生	死	2007/5/1 (2hr)	2007/5/3 (2hr)	✓ (hr)
3	M	55	IPF	040110xxxx1ax	IV	2007/5/30	10%	2007/5/30	不明	生	生	死	死	2007/9/10 (4hr)	2007/9/11 (4hr)	✓ (hr)
																✓ (hr)

図2. 施行症例概要調査表

The form is divided into several main sections:

- 患者情報 (Patient Information):** Includes fields for name, sex, age, date of birth, and hospital ID.
- 病歴 (Medical History):** Details the patient's history of interstitial pneumonia, including onset date, symptoms, and previous treatments.
- PMX施行状況 (PMX Administration Status):** A table for recording the dates and durations of PMX treatments.
- 検査結果 (Laboratory Results):** A large table for recording various blood and sputum test results over time, including oxygen saturation, hemoglobin, and inflammatory markers.
- 画像診断 (Imaging Diagnosis):** A section for recording chest X-ray and CT scan findings.
- 経過観察 (Follow-up):** A section for recording patient status and any complications during the study.

図3. 臨床経過調査表

現在、この調査票をもとにして約170症例についての解析を行っており、2009年日本呼吸器学会学術集会(東京都)にて報告の予定である。

文 献

- 1) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, Yokoi T, Suzuki K, Takagi K (1993) Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis: analysis of clinical and pathological finding in three cases. *Chest* 103:1808-1812
- 2) Ambrosini V, Cancellieri A, Chilosi M, Zompatori M, Trisolini R, Saragoni L, Poletti V (2003) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: report of a series. *Eur Respir J* 22:821-826
- 3) Park IN, Kim DS, Shim TS, Lim CM, Lee SD, Koh Y, Kim WS, Kim WD, Jang SJ, Colby TV (2007) Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 132:214-220
- 4) Churg AC, Muller NL, Silva CIS, Wright JL (2007) Acute exacerbation (acute lung injury of unknown cause) in UIP and other forms of fibrotic interstitial pneumonias. *Am J Surg Pathol* 31:277-284
- 5) Tiitto L, Bloigu R, Heiskanen U, Paakko P, Kinnula VL, Wiik RK (2006) Relationship between histopathological features and the course of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Thorax* 61:1091-1095
- 6) Parambil JG, Jeffrey LM, Aubry MC, Ryu JH: Causes and prognosis of diffuse alveolar damage diagnosed on surgical lung biopsy. *Chest* 2007, 132:50-57.
- 7) Seo Y, Abe S, Kurahara M, Okada D, Saito Y, Usuki J, Azuma A, Koizumi K, Kudo S: Beneficial effect of Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX-DHP) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Results of a pilot study. *Internal Med* 2006, 45:1033-1038.
- 8) Enomoto N, Suda T, Uto T, Kato M, Kaida Y, Ozawa Y, Miyazaki H, Kuroishi S, Hashimoto D, Naito T, Fujisawa T, Matsui T, Inui N, Nakamura Y, Sato J, Mizuguchi T, Kato A, Chida K: Possible therapeutic effect of direct hemoperfusion with a polymyxin B immobilized fibre column (PMX-DHP) on pulmonary oxygenation in acute exacerbation of interstitial pneumonia. *Respirology* 2008, 13:452-460.

I . 特発性間質性肺炎

(4) 間質性肺炎合併肺癌の治療指針

IIP患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関する 実態調査と予防的治療の有効性および安全性の検討

吉村 邦彦* 宮本 篤 宇留賀公紀
諸川 納早 米花 有香 岸 一馬

特発性間質性肺炎患者 (IIPs) では診断目的の胸腔鏡下肺生検や、高率に合併する肺癌の外科治療など、手術適応となる患者が少なくない。IIPsのなかで、とくに主要な病態である特発性肺線維症 (IPF/UIP) では、術後に間質性肺炎の急性増悪をきたす危険性があり、急性増悪が起こった場合の死亡率が極めて高いことが問題である。しかしながら、その予防対策の実態や治療の有効性・妥当性はこれまでのところ詳しく検証されていなかった。

2007年度にはこれらの問題点の全国的な実態アンケート調査を日本呼吸器外科学会、日本呼吸器学会登録施設に対して実施した。この調査を踏まえて、2008年度は術後急性増悪のリスクファクターの抽出や、実施された治療の有効性を詳細に検討するため、前年度回答のあった施設の中から経験症例数の多い360施設を選定し、予防的治療実施の有無などを含めて、増悪例、非増悪例の症例毎に、詳細な比較検討のレトロスペクティブな二次アンケート調査を実施した。

その結果、外科的手術を施行された間質性肺炎症例に関して、40施設から合計205症例の回答が得られた。このなかで41症例で術後の急性増悪が記載されており、そのうち31例が死亡していた。各々の症例の背景の詳細、合併肺癌の有無と組織型、病期、局在、術式、麻酔様式、急性増悪を回避するため取られた措置、投薬内容、急性増悪時の病状、などについて解析した。

このように、肺癌を合併したIPF/UIP症例における肺手術時の急性増悪の危険度は高く、その致死率もきわめて高いことが改めて確認された。IPF/UIP患者に手術を施す際に術後急性増悪を如何に予測し、どのように予防するかガイドラインの整備が急務である。

A nation-wide survey on prophylaxis for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis following lung surgery for associated lung cancer

Kunihiko Yoshimura, Atsushi Miyamoto, Hironori Uruga,
Nasa Morokawa, Yuka Beika, and Kazuma Kishi

Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan.

Acute exacerbation (AE) of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a nearly fatal condition which manifests progressive dyspnea and causes deteriorated lung function within a few weeks. The risk of AE is especially high following lung surgery. We investigated the prevalence of AE of IPF following lung surgery against complicated lung cancer and prophylactic therapy to prevent AE by sending a questionnaire to 360 institutions. A total of 205 cases of IPF from 40 institutions was collected for the study. Among them, 41 patients (20%) developed AE of IPF within 23.4 days in average after the surgery, and 29 patients (71%) died of respiratory failure directly due to AE. Although prophylactic medication was applied in approximately 45% of the patients, there was no significant effect in prophylaxis of AE. Thus, it is still necessary to discuss about the feasibility of such prophylactic therapy, and if any, about the best possible clinical regimen. In addition, a standard guideline should be established for lung surgery targeted for lung cancer associated with IPF.

はじめに

特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias, IIPs)では診断目的の胸腔鏡下肺生検や、高率に合併する肺癌の外科治療など、手術適応となる患者が少なくない(1,2)。このなかで、主要病態でIIPsの60%以上を占める特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis/ usual interstitial pneumonia, IPF/UIP)では、術後に急性増悪(acute exacerbation)をきたす危険性が15-29%と高率である(1,2)。急性増悪は一旦発症すると、致死率90%以上であり、極めて予後不良な病態である。

術後急性増悪の発症には、手術時間、片肺換気での肺伸展ストレス、術中の高濃度酸素暴露などが危険因子となりうる(1,2)。術後の急性増悪発症を予防する目的で、ステロイド、マクロライド、NAC、シベレスタットNaなどの薬物療法が施設毎に試みられている(3,4)。また、術中全身麻酔下の呼吸管理なども各施設間でかなりの相違がみられるのが実情である。

予防投薬の実態や、術中全身麻酔下の呼吸管理治療の有効性・妥当性はこれまで詳しく検証されていなかったため、「びまん性肺疾患に関する調査研究班」の2007年度研究として、これらの問題点の全国的な一次実態アンケート調査を日本呼吸器外科学会、日本呼吸器学会登録施設に対して実施し、術後の急性増悪発症状況、急性増悪例の詳細、急性増悪発症と非発症例の間の相違、などにつき検討を加えた(5)。2008年度はさらに、肺癌を合併したIPF/UIP症例における実際の手術時の急性増悪の発症状況につき、第二次アンケート調査を行った。

対象と方法

前年2007年度回答のあった日本呼吸器外科学会および日本呼吸器学会認定施設の中から、経験症例数の多い360施設を選定し、予防的治療実施の有無などを含めて、増悪例、非増悪例の症例ごとに、詳細な比較検討のレトロスペクティブな二次アンケート調査を実施した。そのアンケート調査の詳細は、

虎の門病院呼吸器センター内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

IIP(可及的にIPF/UIPに限定)に合併した原発性肺癌の手術症例ごとに、以下の1)-6)項目を詳細に記入するよう依頼した。

- 1) 症例の一般情報
- 2) 原発性肺癌情報
- 3) IIPの診断と治療に関する情報
- 4) 周手術期における情報
- 5) 術後急性増悪の有無・治療内容
- 6) 各種検査データ

結 果

アンケートを送付した360施設のうち40施設より回答を得た(回答率11.1%)。これらの施設で肺癌を合併したIIPs(主にIPF/UIP)症例205例に肺癌に対する手術が行われ、うち41例に急性増悪が発症し(術後急性増悪発症率20%)、そのうち29例が死亡した(術後急性増悪による死亡率70.7%)。

まず205症例のプロファイルを表1に示す。性別では男性188例、女性17例で、男性が約92%を占めた。年齢は52-86歳(平均69.6歳)にわたり、喫煙指数の平均は1,170と高値で、重喫煙の関与が推定された。原疾患のIIPsのうち、HRCT画像から、両側肺底部胸膜直下優位に蜂巣肺が認められる、あるいは蜂巣肺が正常肺と隣接している、いずれかの所見を有し、臨床的にIPFと診断される症例が169例(82.4%)を占めた。術後の既存肺病変の病理組織診断に関して記載のあるものの内訳は、UIPが29例、線維化性非特異的間質性肺炎(fibrotic nonspecific interstitial

表1 解析205症例のプロファイル

性別		
男性	188	91.7%
女性	17	8.3%
年齢(歳)	52-86	69.6±6.9
喫煙歴(BI)	0-4,160	1,170±710
IIPの診断(例数)		
HRCT所見		
1) 両側肺底部胸膜直下優位に蜂巣肺		66
2) 蜂巣肺が正常肺と隣接		7
1)+2)		96
HRCT上IPFと診断されるもの		169
病理組織		
1) UIP	29	
2) fNSIP	4	
3) fNSIP+COP	1	
4) DIP	2	
5) Others	2	

fNSIP, fibrotic NSIP, COP, cryptogenic organizing pneumonia, DIP, desquamate interstitial pneumonia

表2 合併肺癌の詳細

組織型	数	部位	数		
squamous ca	100	肺野型	179		
adenocarcinoma	59	肺門型	15		
small cell ca	11	全体	194		
large cell ca	6	蜂窩肺との位置関係			
adenosquamous ca	3			近接	146
LCNEC	2			遠位	43
double squamous	1			全体	189
adeno+SCC	1	臨床病期			
adeno+SCC+SCLC+LCNEC	1			I	1
large+LCNEC	1			IA	68
全体	187			IB	34
左右別		IIA	11		
		IIIB	24		
		III	1		
		IIIA	30		
		IIIB	15		
		IV	1		
		全体	186		
右肺	103				
左肺	78				
右肺+左肺	1				
全体	182				

表3 手術術式

術式	数
VATS	98
開胸	82
開胸+VATS	6
総計	186
切除範囲	
葉切除	148
区域切除	21
部分切除	19
試験開胸	3
総計	191

表4 急性増悪41症例の解析

性別	数
男性	39例
女性	2例
年齢(歳)	52-82
	平均 70
喫煙歴(BI)	0-4,160
	平均 1,300
手術から増悪までの期間(日)	1-205
	平均 23.4

表5 予防投薬の有無による急性増悪の発症頻度

予防投薬	急性増悪		小計
	なし	あり	
なし	91 (45.5%)	20 (10.0%)	111 (55.5%)
あり	69 (34.5%)	20 (10.0%)	89 (44.5%)
小計	160 (80.0%)	40 (20.0%)	200 (100.0%)

(解析症例 200例 $\chi^2 0.610, p=0.4349$)

pneumonia, fNSIP)が4例、fNSIP+特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia, COP)が1例、剥脱性間質性肺炎(desquamative interstitial pneumonia, DIP)が1例、その他2例であった。

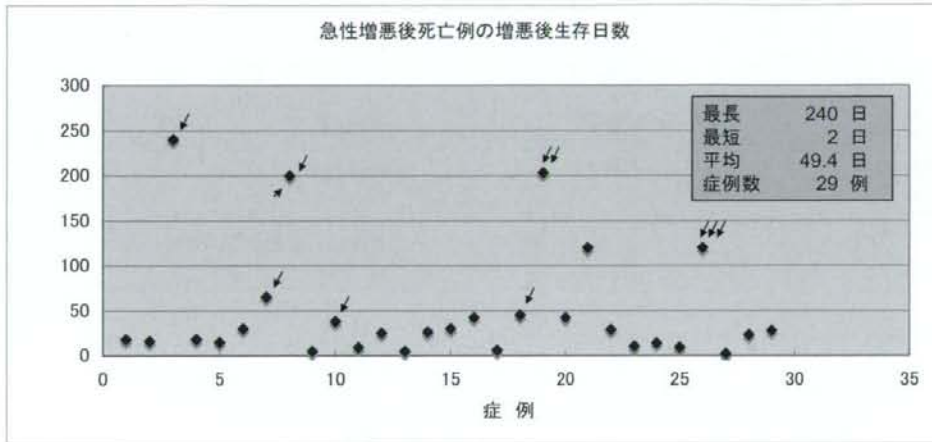
合併した肺癌に関しては、組織型では扁平上皮癌が100例(53.5%)が最も多く、次いで腺癌59例(31.6%)、小細胞癌11例(5.9%)の順であった(表2)。左右肺別では右肺が103例と左肺78例よりやや多い結果であった。部位別には末梢に位置する肺野型が179例(92.3%)と大半を占めた。肺癌と蜂窩肺との位置関係では、近接して発症した症例が146例(77.2%)、蜂窩肺とは離れて発症した症例も43例(22.8%)認められた。合併肺癌の臨床病期に関しては、記載のあるもののうちでI期が最も多く102例(54.8%)で、II期が35例(18.8%)、III期が46例(24.7%)であった。とくに、III期症例の比率が高い結果であった。

手術術式は胸腔鏡(VATS)下手術がやや多いが、VATSと開胸がほぼ半数ずつを占めた(表3)。切除範囲では葉切除が148例(77.5%)で最も多く、次いで区域切除、部分切除の順であった。

一方、術後に急性増悪をきたした41症例の内訳は男性39例、女性2例で、男性が圧倒的に多く、年齢は52-82歳(平均70歳)であった(表4)。喫煙歴では喫煙指数が平均1,300と解析対象全例よりも高く、また手術から急性増悪発症までの期間は1-205日(平均23.4日)であった。

予防投薬に関しては、解析可能な200症例中、投与なしが全体の55.5%、投薬ありが44.5%を占め、その内容は、第一次調査とほぼ同様で、ステロイド、マクロライド、シベレスタットナトリウムなどが、主な投薬薬剤であった。予防投薬の有無による急性増悪の発症頻度を解析すると(表5)、予防投薬なく急性増悪もきたさなかった91例(45.5%)に対し、予防投薬なく急性増悪をきたした症例が20例(10.0%)、また予防投薬がなされて急性増悪をきたさなかった症例が69例(34.5%)、予防投薬を行ったにも拘わらず急性増悪を発症した症例が20例(10.0%)であった。したがって、予防投薬全体で評価すると χ^2 値0.610、 $p=0.0349$ で有意な急性増悪予防効果は認められなかった。

また、急性増悪をきたした41症例のうち、29例が急性増悪後に死亡しており、急性増悪後の死亡率は前述の如く70.7%に達したが、24例が急性増悪後



24例は術後の急性増悪が原因で100日以内に死亡
 22例は初回の増悪で死亡、7例は初回増悪は乗り切り改善(✓)
 (1例は2回目、もう1例は3回目の増悪で死亡)、1例は初回増悪回復
 後肺癌再発で死亡(✕)

図1 急性増悪後死亡例の生存日数

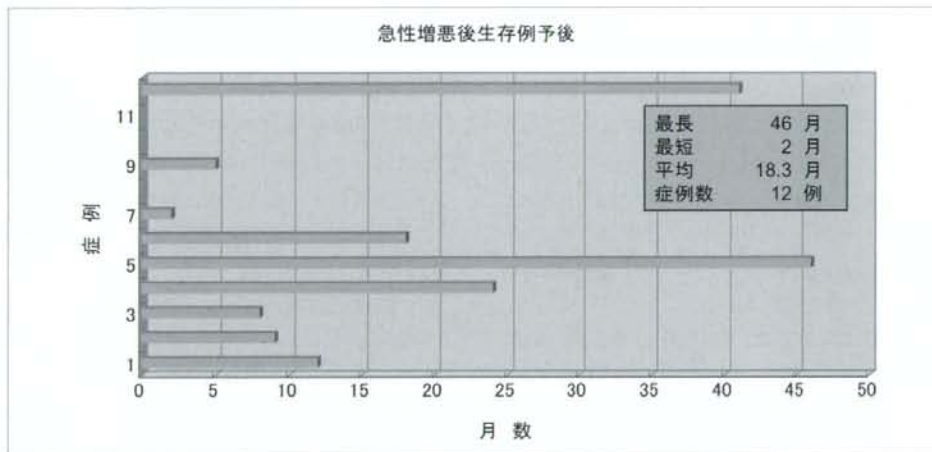


図2 急性増悪後生存した12例の予後
 (症例8, 12に関しては具体的記載なし)

100日以内に死亡し、うち22例は初回の急性増悪が直接死因となった(図1)。死亡例の急性増悪から死亡に至る日数は2~240日、平均49.4日であった。初回の急性増悪を乗り切った7例のうち、それぞれ1例が2回目、3回目の急性増悪をきたし死亡しており、残り4例は急性増悪改善後の慢性増悪、1例は肺癌再発により死亡した。他方、急性増悪を乗り切って生存し得た12症例のその後の予後に関しては、増悪後2~46ヶ月の観察期間(平均18.3ヶ月)生存して

いる(図2)。

考 察

今回実施した第二次アンケート調査に関して、まず回答率の低さ(11.1%)が問題である。前回の一次調査を踏まえて、症例数の多い施設を選別しての調査票発送であったにも拘わらず、全国の主な施設からの返送が十分に得られなかった。これは、調査票

の内容が詳細かつ多岐におよび、記載自体が労力を要する作業として捉えられたことが可能性としてあげられる。したがって、得られた回答を解析する際に、一次調査と調査対象に多少の相違があることを念頭におく必要がある。

今回調査の対象は、ほとんどがIPF/UIPを基礎に有する肺癌の手術症例であり、その症例ごとの実態がかなり浮き彫りにされた。すなわち、対象が重喫煙歴を有する70歳前後の男性で、臨床的にIPF/UIPをベースにした肺の非小細胞癌(扁平上皮癌、腺癌)であり、70%以上がI, II期にとどまる比較的早期の肺癌であった。

各々の施設のうち、第一次調査とほぼ同様に約45%の施設で急性増悪を回避するために何らかの予防投薬を施行していたが(5)、それにも拘わらず、結果として手術例の20%に急性増悪を発症している。急性増悪の発症頻度は、かなり高いと言わざるを得ない。投薬による急性増悪回避の意義に関しては、全体では明らかな予防効果は確認できなかった。また、急性増悪後の死亡例は71%と高く、増悪後にさまざまな内科的インターベンションを施しているにも拘わらず、ほぼ50日以内に死亡するという、きわめて悲惨な結果であった。しかしながら一方では、増悪を術後経験した症例の約30%は回復し、増悪後4年近く生存する症例もみられている。

回収したデータが膨大なため、さらなるサブ解析には十分な時間が必要であるが、1) 投薬内容による増悪予防効果の有無、2) 急性増悪例と非増悪例の間の患者の基本病態(demographic data)の差異、3) 急性増悪例と非増悪例の術中管理におけるパラメーターの差異(手術時間、換気時間、FiO₂, tidal volume, 麻酔薬, PaO₂など)、4) 手術術式、侵襲度、などがさらに詳細に検討されるべき項目である。

まとめ

術後急性増悪はIIPs(とくにIPF/UIP)を基礎疾患に持つ肺癌症例の外科手術において、きわめて重要な問題である。今年度に二次調査アンケートを配送

した360施設中40施設(11.1%)から回答が得られた。205例の肺癌手術症例中、術後に41例(20.0%)で間質性肺炎の急性増悪が発症した。急性増悪は術後平均23.4日で発症し、そのうち29例(70.7%)が急性増悪により死亡した。

ステロイドをはじめとする薬剤が急性増悪を予防しうるか否かに関して、今回の調査では少なくともこれらの投薬による急性増悪予防効果は確認できなかった。増悪例と非増悪例の臨床的プロファイル、予防投薬の詳細、術中管理などに関して、現在さらなるサブ解析が必要である。

IPF/UIP患者の術後急性増悪に対する周手術期の予防投薬、術中管理に関するガイドラインの整備が急がれるとともに、エビデンスの確立に向けて、全国レベルのプロスペクティブな無作為試験も検討すべきと考えられる。

参考文献

- 1) 吉村邦彦, 中谷龍王, 中森洋隆ら: 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する臨床的検討および考察. 日胸疾会誌 1984; 22: 1012-1020
- 2) 埴淵昌毅, 山口俊彦, 岡田達也ら: 特発性間質性肺炎(IIP)合併肺癌に対する肺癌治療後IIP急性増悪症例の臨床的検討. 肺癌 2001; 41: 281-286
- 3) 妹川四朗, 佐野武尚, 戸館亮人ら: シベレスタット及びステロイド剤の併用で改善した間質性肺炎による急性呼吸不全の2例. 日呼吸会誌 2006; 44: 27-33
- 4) 矢野篤次郎, 古賀聡, 二宮繁生ら: 間質性肺炎を合併した肺癌手術療法に関する自験例を含めた文献的検討. 胸部外科 2002; 55: 131-133
- 5) 宮本 篤, 宇留賀公紀, 高谷久史ら: 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の外科手術に関する実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班. 平成19年度研究報告書 2008; p62-66

Ⅱ．サルコイドーシス

治療抵抗性サルコイドーシスに関する実態調査

杉崎 勝教^{1*} 山口 哲生^{2*} 千田 金吾^{3**}

サルコイドーシス患者では一般に自然経過や局所治療で寛解する症例が多いが、一部の症例でステロイド剤の全身投与が必要となる。本症ではステロイド剤に対する治療反応性は比較的よいが、治療中止後の再発率が高く予後は必ずしもよいとはいえない。特に治療を加えたにも関わらず何らかの機能障害を残してしまう症例を治療抵抗性サルコイドーシスとして実態調査を行いその頻度や臨床的な特徴を明らかにした。その結果こうした症例はサルコイドーシス専門医の医療機関ではおよそ9%存在しそのうち身体障害者基準を満たす障害が残った症例は2.5%であった。主たる障害としては重症不整脈が最も多く次いで視力低下、呼吸機能低下、肺線維化の進行といった障害が多く認められた。ステロイド剤に代わる代替療法としてはメソトリキサートによる治療が多く、次いでミノサイクリンなどの抗菌薬による治療が多かった。今回の結果を踏まえ新重症度分類の策定、治療指針の改訂などを行っていきたい。

National survey on the steroid-resistant sarcoidosis

Katsunori Sugisaki¹, Testuo Yamaguchi², and Kingo Tida³

¹National Nishibeppu Hospital, Department of Internal Medicine

²JR Tokyo General Hospital, Department of Respiratory Medicine

³Hamamatsu Medical University, Department of 2nd Internal Medicine

In sarcoidosis patients, spontaneous remission occurs usually with no therapy or in response to topical therapy, but a part of patients needs to be treated with systemic corticosteroid therapy. However corticosteroid therapy has good clinical response, the disease will recur in many cases after the reduction of steroid, so that the clinical course of steroid treated cases is not so good. Especially, in some cases, a kind of dysfunction remains after treatment. We defined such a case as steroid-resistant sarcoidosis. Our survey showed that 9.5% of patients are steroid-resistant sarcoidosis in the specialist groups, which contains 2.5% of patients with physically handicapped person criteria. Severe cardiac arrhythmia is most popular dysfunction, and subsequently visual disturbance, poor pulmonary function, pulmonary fibrosis, and so on. Alternative therapy contained cytotoxic agent such as methotrexate in most cases, and subsequently anti-microbial drugs such as minocycline in other cases. We will try to renew the guideline of treatment of sarcoidosis in Japan 2003, and set the new severity classification, on the basis of this result.